

**PLASTIC ADHESIVE MATERIAL WHICH IS DEGRADABLE
AND ABSORBED IN VIVO****Publication number:** JP11192299 (A)**Publication date:** 1999-07-21**Inventor(s):** SHIKINAMI YASUO; KAWARADA HIROYUKI;
NISHI CHIKA**Applicant(s):** TAKIRON CO**Classification:**

- International: C12M1/00; A61K9/70; A61L15/64;
A61L24/00; A61L24/04; A61L27/00;
A61L27/18; A61L27/26; A61L27/54;
C08G63/08; C08G63/12; C08G63/64;
C12M1/00; A61K9/70; A61L15/16;
A61L24/00; A61L27/00; C08G63/00; (IPC1-
7): C12M1/00; A61L27/00; A61K9/70;
A61L15/64; A61L25/00; C08G63/12

- European: A61L24/00H2; A61L24/04M; A61L24/04M;
A61L24/04R; A61L24/04R; A61L27/18;
A61L27/18; A61L27/26; A61L27/26;
A61L27/54; C08G63/08; C08G63/64

Application number: JP19970367584 19971229

Priority number(s): JP19970367584 19971229; AU19990023828
19990416; CA19992269381 19990415;
EP19990106277 19990416; US19990292744
19990416

Also published as:

JP3483753 (B2)
EP1044693 (A1)
US6387391 (B1)
CA2269381 (A1)
AU2382899 (A)

Abstract of JP 11192299 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a plastic adhesive material made of a new biological material which doesn't exit in the present medical field, which is degradable and absorbed in vivo, and is adhesive and plastic and maintains the shape at about 30 deg.-40 deg.C, and whose fluidity is increased at the body temperature of a higher temperature so that the material can be freely shaped. **SOLUTION:** This material is a plastic adhesive material comprising more than two kinds of monomers which are degradable and absorbed in vivo, preferably copolymers of p-dioxanon with any one of D-lactic acid, L-lactic acid, D,L-lactic acid, trimethylene carbonate, and ε-caprolactone, or a mixture of more than two of these copolymers, and the content of p-dioxanon is from 5 to 95 mol.%; The plastic adhesive material is suitable for a hemostasis material, an adhesive material for organism tissue, a prosthetic material for recovery of tissue, a carrier for discharging a medicine, a plugging material, an adhesion preventive material, or a material for a scaffold for the cell technology, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-192299

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月21日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00 Y
A 6 1 K 9/70	3 5 4	A 6 1 K 9/70 3 5 4
A 6 1 L 15/64		A 6 1 L 25/00 A
25/00		C 0 8 G 63/12
C 0 8 G 63/12		C 1 2 M 1/00 Z

審査請求 未請求 請求項の数24 F D (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-367584	(71) 出願人	000108719 タキロン株式会社 大阪府大阪市中央区安土町2丁目3番13号
(22) 出願日	平成9年(1997)12月29日	(72) 発明者	敷波 保夫 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキロン株式会社内
		(72) 発明者	川原田 裕之 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキロン株式会社内
		(72) 発明者	西 千賀 大阪市中央区安土町2丁目3番13号 タキロン株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 永田 久喜

(54) 【発明の名称】 生体内分解吸収性可塑性粘着物

(57) 【要約】

【課題】 生体内分解吸収性であり、約30～40℃の温度で粘着性、可塑性、形状保持性をもち、体温以上で流動性を増して自在に形状を付与できる、従来の医療分野には存在しなかった新しい生体材料である可塑性粘着物を提供する。

【解決手段】 生体内分解吸収性の2種以上の単量体、好ましくはp-ジオキサノンと、D-乳酸、L-乳酸、D, L-乳酸、トリメチレンカーボネート、ε-カプロラク톤のいずれかとの共重合体、又は、これら共重合体の2種以上の混合物からなる可塑性粘着物であって、p-ジオキサノンが5～95モル%を占める。この可塑性粘着物は止血材、生体組織の粘接着材、組織再建用の補綴材、薬剤徐放システムの担体、塞栓材、癒着防止材、細胞工学用の足場のための材料等に適する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】生体内分解吸収性の2種以上の単量体からなる共重合体であって、ヒトの皮膚温度から体温（約30℃～40℃）で粘着性、可塑性および形状保持性をもち、体温以上で流動性を増して自在に形状を付与することができる生体内分解吸収性可塑性粘着物。

【請求項2】共重合体が、p-ジオキサノンと他の生体内分解吸収性の単量体との共重合体であって、2,000～100,000の重量平均分子量を有するものである請求項1に記載の可塑性粘着物。

【請求項3】共重合体が、2,000～40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとD-乳酸との共重合体、2,000～40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとL-乳酸との共重合体、3,000～50,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとD,L-乳酸との共重合体、8,000～50,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとの共重合体、10,000～100,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとε-カプロラクトンとの共重合体のいずれか、又はこれらの2種以上を混合したものである請求項1又は請求項2に記載の可塑性粘着物。

【請求項4】共重合体が、グリセリン、ポリグリセリン、ペンタエリスリトール、星形ポリエチレングリコールなどの多官能アルコールを混合して合成された星形共重合体である請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項5】共重合体中のp-ジオキサノンの占める割合が5～95モル％である請求項2ないし請求項4のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項6】共重合体のJIS Z 0237-1991の90°引剥がし法の試験方法による37℃での粘着力が300～1500g（1/2インチ幅）である請求項1ないし請求項5のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項7】共重合体が37℃で0～70のショアー硬度を有している請求項1ないし請求項6のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項8】共重合体の重量平均分子量よりも大きい重量平均分子量を有するポリ-p-ジオキサノンが混合されている請求項1ないし請求項7のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項9】気泡が無数に含まれている請求項1ないし請求項8のいずれかに記載の可塑性粘着物。

【請求項10】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る止血材。

【請求項11】血液凝固因子、薬物、酸化セルロース繊維、ゼラチンスポンジ、微繊維性コラーゲンのいずれか一種又は二種以上が含有されている請求項10に記載の止血材。

【請求項12】請求項1ないし請求項9のいずれかに記

載された可塑性粘着物より成る生体組織の粘接着材。

【請求項13】生体活性なバイオセラミックス粉体、サイトカイン、キチンもしくはキトサンの誘導体、薬物、生体内分解吸収性ポリマーのいずれか一種又は二種以上が含有されている請求項12に記載の粘接着材。

【請求項14】JIS Z 0237-1991の90°引剥がし法の試験方法による37℃での粘着力が100～1300g（1/2インチ幅）である請求項13に記載の粘接着材。

【請求項15】37℃で0～90のショアー硬度を有している請求項13又は請求項14に記載の粘接着材。

【請求項16】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る組織再建用の補綴材。

【請求項17】生体活性なバイオセラミックス粉体、サイトカイン、キチンもしくはキトサンの誘導体、薬物、生体骨細片、生体軟骨細片、生体の軟組織、生体内分解吸収性ポリマーのいずれか一種又は二種以上が含有されている請求項16に記載の補綴材。

【請求項18】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る薬剤徐放システムのための担体。

【請求項19】合成もしくは天然の薬物、ホルモン、サイトカイン、酵素のいずれか一種又は二種以上が含有されている請求項18に記載の担体。

【請求項20】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る塞栓材。

【請求項21】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る充填材。

【請求項22】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る癒着防止材。

【請求項23】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る、金属、セラミックス、高分子材料などで造られたインプラント材料をそれら同士、あるいはそれらと生体を仮固定するための粘接着材。

【請求項24】請求項1ないし請求項9のいずれかに記載された可塑性粘着物より成る細胞工学用の足場のための材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、従来の医療分野には存在しなかった新しい生体材料、即ち、ヒトの皮膚の温度から体温（約30℃～40℃）で粘着性、可塑性および形状保持性をもち、体温以上で流動性を増してより自在に形状を付与できる性質のある生体内分解吸収性可塑性粘着物と、この新しい可塑性粘着物を用いた止血材、生体組織の粘接着材、組織再建用の補綴材、薬剤徐放システム（DDS：Drug Delivery System）の担体（Carrier）塞栓材、癒着防止材、細胞工学（Tissue Engineering）用の足場（Scaffold）のための材料等に関する

る。

【0002】

【従来の技術】生体内分解吸収性材料の研究は近年極めて活発になり、手術用の縫合糸を始めとして、各種の骨接合材、あるいは薬物徐放システムのための担体、更には細胞工学における生体再建のための足場や充填材(Filler)、補綴材(Prosthesis)としても実用あるいは試用されている。

【0003】これらの多くの目的に用いる代表的なポリマーには、ポリグリコール酸(PGA)、ポリ乳酸(PLA)、PLA/PGA共重合体、ポリジオキサノン(PDS)、ポリ-ε-カプロラクトン(PCL)、ポリトリメチレンカーボネート(PTMC)、ポリ-D, L-ラクチド(P-D, L-LA)および、これらを構成するモノマーを用いた他の共重合体など、多岐にわたる用途に見合った多種類のものがある。

【0004】それらは数百程度の低分子量域のものから、百万を越える高分子量域までの多種の分子量のものが合成され、用途に見合ってその適否が検討されている。例えば、低分子量で非品質のポリマーは、強度を要しない用途であるDDSの担体や生体再建用の足場として多く試みられ、また、比較的高分子量で結晶性のポリマーは、強度を要する縫合糸や骨接合材などに実用されている。

【0005】しかし、これらの物質形体は、微かな粉体、顆粒体、フィルム、シート、多孔体、繊維、フィラメント(糸)、ロッド、プレート、スクリューなどに見られるように、何等かのある形状が設定されている。これらの形状は精々、使用に際して切断により用途に適合した形状に変えて使う程度に変更できるだけであり、使用直前に三次元方向に任意の形状に賦形することにより目的に合った形状に変更して使うことのできる材料ではない。

【0006】けれども、手術現場で生体内に埋入する止血材、接着材、塞栓材、癒着防止材、生体再建用の補綴材や足場の材料、DDSの担体などは、手術現場で手術の部位に適合した形に簡単に自在に変更して使用できる材料であって、しかも生体内で分解吸収され、最終的に体外に排出される過程で、その材料が留置されていた部位(resion)に生体が徐々に侵入して置換し、元の状態に形状も組織も再建、復元されるものであるならば、生体材料として取扱上も機能上も理想的である。残念ながら、現在までのところ斯かる要求を満たす生体材料は見当たらない。

【0007】以下、個々の従来例を記す。

【0008】〔止血材〕止血材のうちで、骨髓からの出血を迎える止血材として従来より使用されているボーンワックス(Bone Wax)は、天然材料であるミツロウを主成分とし、これにインプロピルパルミテートとサリチル酸を混合したものである。この止血材は、整形外科、

形成外科などの骨の治療を行う領域でよく使われている。

【0009】しかし、これは生体適合性に劣り、生体親和性に乏しく、生体内分解性でないために、異物として生体内に長期に残存し、時として生体内を移動するので、皮膚に近い表在疾患に使用した場合は皮膚を通して排出されたり、体内での異物反応による感染や炎症を惹起することが少なからずある。

【0010】〔接着材〕医療用接着材に属するものには、(A)軟組織を接着するものと、(B)硬組織(骨や歯など)を接着するものがある。

【0011】(A)軟組織を接着するものには、①シアノアクリレート系、②フィブリン糊、③ゼラチン糊、④ポリウレタン系などがある。しかし、①は硬化物が生体を刺激し、分解生成物の代謝に問題が残されている。また、②は接着強度が低く、物質の免疫性に問題があり、更に、③は接着強度が低く、架橋剤であるフォルマリンやグルタルアルデヒドの毒性が問題である。そして、④は原料のイソシアネートの安全生が問題である。

【0012】一方、(B)硬組織(骨や歯など)を接着するものには、ポリメチルメタアクリレート(PMMA)などのモノマー(MMA)にハイドロキシアパタイトなどの生体活性なセラミックス粉末を混合して、重合硬化時に周囲の硬組織を接着修復する骨セメント(Bone Cement)が頻繁に応用されている。これは重合時に発熱してかなり高い温度になるので周囲組織を熱により痛めたり、モノマーに毒性があること、あるいはセメントに靱性が欠けているので長期にセメント破壊(Cement Fracture)が生じたり、界面破壊により剥離するといった問題を抱えている。

【0013】軟組織用の接着材の中で有力視されているフィブリン糊は生体由来の生体材料であり、フィブリンの組織膠着作用を人工的に利用したものである。即ち、水溶性の血漿蛋白質であるフィブリノーゲンをトロンビンの酵素作用によりフィブリンに限定分解し、それが分子会合してゲル化することにより、創傷を膠着させる作用を利用した生体系接着材である。

【0014】これは抹消神経の吻合、微小血管の吻合などに縫合の代用あるいは補強の目的で血管外科領域や脳神経外科手術に、また、骨の接合などの整形外科手術や熱傷患者の止血と植皮片固定のために試用されている。

【0015】このフィブリン糊は、1)生理的機能に応用した接着材であり、2)血小板や凝固障害に無関係であり、3)接着が比較的迅速であり、4)過度の熱および圧力が不必要であり、5)接着部位の水分に影響されず、6)組織親和性が高く、適度に吸収される、などの多くの長所をもつにもかかわらず、接着力が弱く、血液製剤であるためにウイルス感染の恐れがある、という致命的な欠点も有するので、これはまた、毛細血管の再生を促進し、骨化をも促進する作用があることも知られて

いるにもかかわらず、現在のところは専ら止血材として広く使われているに過ぎない。

【0016】ゼラチン（コラーゲン）の硬化による接着も、あまり接着強度を要しない部位への応用に期待が寄せられているが、実際は硬化剤の毒性と硬化したゼラチンの異物反応と物理的特性の不満足さのためにあまり実用されていない。

【0017】〔再建保護材、塞栓材、癒着防止材、補綴材、充填材、再建のための足場、薬材放出のための担体〕これらの生体材料は治療の一時的補助のために体内に一時的に存在して、最終的に吸収されて体外に排出されるのがよいので、これらを構成する材料は原則的に吸収性であることが望ましい。

【0018】再建保護材の例として歯周病治療や抹消神経再結合用の膜が検討されている。これらは生体組織の再生する場所を確保するとともに、組織への栄養やサイトカイン（薬物）の補給路を絶やさず組織の修復、再建を積極的に援助することを目的としている。再建用の保護膜には、非吸収性の微多孔質のテフロン〔ゴアテックス（登録商標）〕や吸収性のポリ-L-乳酸、L-乳酸とグリコール酸の共重合体、L-乳酸と ϵ -カプロラク톤の共重合体がある。

【0019】癒着防止膜にも同様の多孔質、非多孔質のフィルムまたはシートが検討されている。

【0020】充填材には、低分子量のポリ-L-乳酸、ポリ-D, L-乳酸、D, L-乳酸と ϵ -カプロラク톤の共重合体、グリコール酸と ϵ -カプロラク톤の共重合体などの単独、またはハイドロキシアパタイト、 α 又は β -トリカルシウムホスフェートなどの粉体との混合物が検討されている。

【0021】また、薬物放出のための担体には、上記の共重合体の非多孔質、多孔質のフィルム、シート（プレート）、顆粒体（粉体）などが検討されている。

【0022】

【発明が解決しようとする課題】既述したように、生体内で用いる医療用接着材は被着体が生体であることから工業用のそれとは別の難しい条件（特に生体に対して安全であるという条件）が課せられているので、これらの条件を完全に満たすことは容易ではない。上記したフィブリン糊の臨床応用例の中には本質的に高い接着力を要しない適用例も多々あり、それらは一時的に仮止めを目的とした弱い接着に使われ、その後は自己修復により自然接合が完結される。損傷した生体組織が自己修復できるためには、被着接合面に接着材がいつまでも存在していて、新生してくる生体組織間の接触を妨げるようではいけない。また、この接着材は毒性や為害性のない生体適合性のある物質でなければならないのは当然である。そして、これらは何等かの方法によって滅菌できなければならない。

【0023】塞栓、癒着防止、補綴、充填を目的とする

材料は、生体の修復・再建の部位に単に形状をもった仮の詰物として存在するという機能だけではなく、欠損部に従来の形状を復元させるという形状再現の機能と積極的な治療の契機を同時に付与できるならば、より理想に近づいた生体材料となろう。即ち、修復すべき生体の部位の三次元形状を手術時に任意に賦形でき、その界面で周囲組織と粘着することができうえに、自らは生体内で徐々に分解して吸収され、体外に排出される過程で生体の周囲組織をその場に誘導、侵入させて、生体を形状的にも機能的にも復元することができるならばより理想的な生体材料となろう。

【0024】しかしながら、術者が触れることのできる体温よりもあまり高くない温度で流動化して塑性変形が自在であり、生体との粘着性をもち、ホルモンや骨片などの生体由来の物質や薬物を熱により変性させることなく手術の場で容易に調合、混合でき、且つ自らは生体内分解吸収性で治療後の比較的早期に消失する生体材料は未だ開発されていない。

【0025】本発明は、そのような材料を創意工夫して実用の場に供することを課題としたもので、抗原抗体反応が懸念される生体由来の物質ではなく、酵素非特異的生分解をする加水分解型の合成系の生体内分解吸収性ポリマーを調整・合成することによって、この課題を解決したものである。

【0026】

【課題を解決するための手段】即ち、上記課題を解決する本発明の生体内分解吸収性可塑性粘着物は、生体内分解吸収性の2種以上の単量体からなる共重合体であって、ヒトの皮膚温度から体温（約30℃～40℃）で粘着性、可塑性および形状保持性をもち、体温以上のあまり高温でない温度で更に流動性を増して自在に形状を付与することができることを特徴とするものである。

【0027】具体的には、p-ジオキサノンと他の生体内分解吸収性の単量体との共重合体であって、2,000～100,000の重量平均分子量を有するものからなる可塑性粘着物であり、好適なものは、2,000～40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとD-乳酸との共重合体、2,000～40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとL-乳酸との共重合体、3,000～50,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとD, L-乳酸との共重合体、8,000～50,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとの共重合体、10,000～100,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンと ϵ -カプロラク톤との共重合体のいずれか、又はこれらの2種以上を混合したものからなる生体内分解吸収性可塑性粘着物である。そして、グリセリン、ポリグリセリン、ペンタエリスリトール、星形ポリエチレングリコールなどの多官能アルコールを混合して合成された、上記の共重合体を分岐鎖

に持つ星形共重合体からなる可塑性粘着物もまた好適である。これらの可塑性粘着物はいずれも、共重合体中のp-ジオキサノンの占める割合が5〜95モル%である。

【0028】上記の共重合体からなる可塑性粘着物は、ヒトの皮膚温度に近い30℃以上、体温（40℃）以下の温度域において、生体と接触して仮止めできる程度の粘着性（Pressure Sensitive Adhesion）をもち、例えばJIS Z 0237-1991の90°引剥がし法の試験方法による37℃での粘着力は300〜1500g程度（但し、試料の幅は1/2インチ、引張り速度は300mm/min）である。

【0029】また、この可塑性粘着物は、概して30℃より低い温度域では粘着性がないか、粘着性をもつ比較的硬い固体（時としてゴム状あるいは固体ワックス様）であるが、ヒトの皮膚温度である約30℃以上の温度では軟化して可塑性を発現するため、指圧等で容易に変形できて任意の形状に賦形できるものであり、しかも、ヒトの体温である約40℃以下では自重により流動変形しない程度の形状保持性をもち、体温以上で流動性を増して水飴状、糊状、ゼリー状などの粘潤な物質に変わる一種のホットメルトタイプの可塑性の粘着物である。ちなみに、この可塑性粘着物は、37℃で0〜70のショアー硬度を有する程度にまで軟化する。

【0030】更に、この可塑性粘着物は既述したように比較的分子量の生体内分解吸収性共重合体であるから、その分解吸収速度が適度であり、後述するように生体内で体液と接触することにより速い場合は2〜3週間、遅い場合でも2〜3ヶ月間で顕著に分解する。そして、速い場合は2〜3ヶ月、遅い場合でも6〜12ヶ月で生体内に吸収され体外へ排出されて消失する。但し、その速さは埋入部位や埋入量などに依存するのは当然である。

【0031】ところで、本発明の共重合体を形成するモノマーの組合せと同じ組合せ（比率が異なるものもある）のp-ジオキサノンの共重合体に関する従来例としては、① p-ジオキサノンとL-乳酸との共重合体で縫合糸を目的としたもの、② p-ジオキサノンとε-カプロラクトンとの共重合体で縫合糸を目的としたもの、③ p-ジオキサノンとアルギレンカーボネートとの共重合体で縫合糸を目的としたもの、④ p-ジオキサノンとグリコリドとの共重合体で分解性の糸を目的としたもの、等がある。しかし、これらはポリジオキサノンの物性を他のモノマーを用いて改質したり、相手のモノマーからなるポリマーの物性をp-ジオキサノンで改質することを目的とした比較的分子量の高い縫合糸に関するものであり、本発明のような可塑性粘着物に関するものではない。

【0032】次に、前述した比較的分子量の共重合体が、既述の温度域において本発明の目的に見合った粘着

性と可塑性を有する理由について説明する。

【0033】周知のように、感圧性接着剤として使われている有機高分子化合物から成る粘着剤は、それ自体が実質的に液体とみなせるような粘弾性体であり、そのガラス転移温度（T_g）は−20〜−50℃、室温付近での弾性率は10⁵〜10⁷ dyne/cm² という低い値をもつ物質である。無定形（非晶質）高分子は分子配列に遠距離周期性がないので、一般にT_g以上ではゴム状または熔融状態の液体であり、分子量の低いものはT_gを境にしてガラス状態から粘り液体の熔融状態に変わる。そして準静的なゴム状態では、弾性率は10⁸〜10⁷ dyne/cm² である。熔融状態の粘り流動性のある液体はそれよりも小さい弾性率をもつ。斯かる非晶質の高分子が粘性液（流）体から弾性固体に変わる状態変化（ゾルーゲル）をゲル化という。そして、このゲル化の時点で粘着性を示すものは粘着剤（物）として利用することができる。

【0034】そこで粘着剤（物）を得るために、室温で液状である分子を比較的分子量の高分子に重合したり、それを緩く架橋するゲル化の方法が用いられる。

【0035】天然の水溶性多糖類は一般にガムと呼ばれ、水を含むと一種の粘着性のあるヒドロゲルとなる。また、アクリル系ポリマーにも多くの粘着性のあるヒドロゲルがある。しかし、これらを生体内に埋植して使うインプラントとしての粘着剤（物）として用いるには、毒性があり、安全性に欠け、また生体内での分解吸収性が欠如しているので不適当である。

【0036】再述するが、粘着剤（物）を得るには、常温で液状であるモノマーやその低重合体であるオリゴマーを鎖延長して固体化する直前のゲル化の時点で粘着性を発現するものをつくるのが有力な方法であるが、粘着剤（物）は柔軟であって被着体に対して初期粘着力（タック力）、剥離（粘着）強度およびそれ自体の凝集力が適度に備わっていなければならない。即ち、粘着剤（物）としての三要素である初期粘着力（tackness）、粘着力（adhesion）および凝集力（cohesion）のすべてを満足するものでなければならない。

【0037】それに加えて、本発明が要求する粘着物は約30℃以下で比較的硬い固体であり、約30〜40℃で粘着性、可塑性および形状保持性をもち、40℃以上で容易に流動変形するという性質を完全あるいは大旨満たすものでなければならない。すなわち、約30〜40℃に粘着性を発現するゲル化点をもつ熱可塑性の生体内分解吸収性ポリマーでなければならない。熱可塑性の粘着性ポリマーは本質的に分子鎖が三次元網目構造を形成したものでなく（これは流動性、可塑性を失う）、二次元に鎖延長した直鎖状（分枝鎖をもついてもよい）の構造をもっていなければならない。

【0038】上記の如き多くの条件を満たすポリマーの設計は、共重合体を構成する単量体の種類と数、その配

列、および分子量とその分布などの多くの要因の充足と組合わせなどが満たされることによって、ようやく達成できるという難解なものである。

【0039】更に本発明の分子設計について記述を進める。

【0040】分子内、分子間凝集力が強く、分子鎖内の近距離はもちろん、遠距離周期性のある分子構造を有する結晶性のポリマーの場合は、一般的な粘着剤(物)としての物性を満たすものは得られない。即ち、生体内分解吸収性ポリマーのうちで結晶性であり、分子間凝集力が強く生体骨と同等以上の強度をもつものさえつくることができるポリグリコール酸やポリ乳酸の分子量の増大に伴って現れるゲル化時点における低分子量域のホモポリマーから、本発明が欲するような可塑性粘着物としての諸特性を満たすような物質をつくり上げることは困難である。そのためには分子構造に乱れのある周期性の乏しい生体内分解吸収性のモノマーで構成された共重合体をつくり出す必要がある。

【0041】合成系の生体内分解吸収性コポリマーの成分を構成できる、臨床使用を認められているモノマーには、グリコール酸(グリコリド)、L-、D-、D、L-乳酸(ラクチド)、p-ジオキサノン、ε-カプロラクトン、トリメチレンカーボネートなどがあり、その種類はあまり多くない。しかし、これらのモノマーを組み合わせることで、二元、三元あるいはそれ以上の多元共重合体をつくることは出来る。そして、これらの共重合体が比較的低分子量域で粘着性のあるゲル状態を示すならば、その中から本発明の目的に合った可塑性粘着物としての適性を満たし、且つ適度の生体内分解吸収性をもつものを選択できると予想できる。本発明は斯かる考えに基づき達成されたものである。

【0042】さて、ポリグリコール酸と乳酸の共重合体では、両者は分子構造上、分子内あるいは分子間凝集力が大きすぎるので、低分子から高分子に分子量が増大する領域において比較的硬い固体であり、加熱して少し軟化させたとしても、それ自体で粘着剤(物)となる性状を示さない。同様にグリコール酸を構成主成分として含む他の共重合体、あるいはL-、D-乳酸を構成主成分として含む他の共重合体もまた凝集力が大きく、柔軟性がないのでそれ自体で本発明の主旨にかなう可塑性粘着剤(物)とならない。

【0043】然るに、パラジオキサノン(p-DOX)は、グリコール酸とエチレングリコールの縮合環化物であり、これを開環重合して得られるポリパラジオキサノンは、凝集力の非常に大きいグリコール酸が比較的凝集力の低いエチレングリコールによって配列を交互(頭-尾重合のとき)あるいはランダム(頭-頭、尾-尾重合と頭-尾重合が混在)に乱された、交互あるいはランダム共重合体であるために、ポリグリコール酸とポリエチレングリコールは結晶性の硬いホモポリマーであるのに

反して、比較的高分子量においてさえもゴム様の軟質の固体ポリマーである。また、低分子量のカプロラクトンは、固体に変わる大きさの分子量域ではワックス様の固体ポリマーである。同様に、トリメチレンカーボネートはワックスないしゴム様の軟質固体ポリマーを形成する。これらが各々独自のホモポリマーで軟質ポリマーを形成する理由は、モノマー自体の分子構造による分子内凝集力とそのポリマー分子間の分子間凝集力が結晶性ポリマーのように強くないためである。けれども、これらはゲル化時点の比較的低分子量域の高分子化合物であっても、やはり残念ながら可塑性粘着剤(物)となるほどの十分な条件を備えてはいない。

【0044】そこで、粘着剤(物)をつくるために、分子配列を更に乱した比較的低分子量の上記モノマーで構成された共重合体を合成するという大いなる工夫が必要である。そして、生体内での使用を目的とする本発明の可塑性粘着物としての共重合体は、以下の1)~4)の性質を具備しているべきである。

【0045】1) 生体(体液によってぬれた状態にある軟組織や生体骨)によく「ぬれ」てよく密着すること。粘着力はできるだけ大きいほうがよいが、再剥離可能なこと。

【0046】2) 適度の親和性をもつが、親水性と疎水性の調和がとれており、体液に容易に溶解して流れ去ることがないこと(適当に両親媒性であること)。

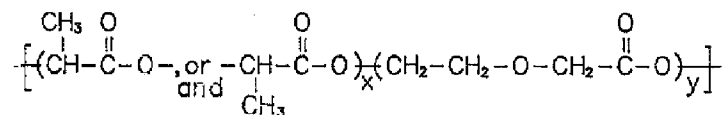
【0047】3) 皮膚温から体温にて塑性変形できるが、粘着面から流動、流出しない程度の形状を保持できるだけの粘性があること。常温では固体であるが、加熱により流動してより強い粘着性を発現するホットメルトタイプであってもよい。

【0048】4) 生体内での分解速度が適当であって、患部が治癒されるまでの期間は粘着力が維持されているが、治癒後は比較的速やかに分解吸収されて消失すること(治癒後の分解吸収過程で粘着性を消失していてもよいが、分子量の低下により粘着力は維持されると考えられる)。速い場合は2~3週間後までに顕著な分解があり、2~3ヶ月で吸収されて消失し、体外に排出される。遅い場合でも2~3ヶ月後までに顕著な分解があつて、6~12ヶ月で吸収されて消失し、体外に排出されることが望ましい。

【0049】本発明は、以上の条件を満たす可塑性粘着物を得るために、上記の生体内分解吸収性モノマーを組合せた種々の共重合体を合成して適性を調べることにより、p-ジオキサノンを共重合体の一成分にもつ低重合度化合物(重量平均分子量が2,000~100,000の範囲にあるもの)、特に、2,000~40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとD-乳酸との共重合体、2,000~40,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとL-乳酸との共重合体、3,000~50,000の重量平均分子量を有

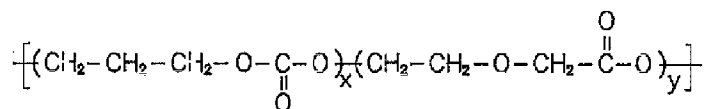
するp-ジオキサノンとD, L-乳酸との共重合体、8,000~50,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートとの共重合体、10,000~100,000の重量平均分子量を有するp-ジオキサノンとε-カプロラクトンとの共重合体のいずれか、あるいは多官能のアルコールを混合した上記共重合体を分枝鎖に持つ星形共重合体が、本発明の主旨に沿う可塑性粘着物であることを見出したものである。

【0050】これらの共重合体は、p-ジオキサノンがグリコール酸とエチレングリコールの脱水縮合物である



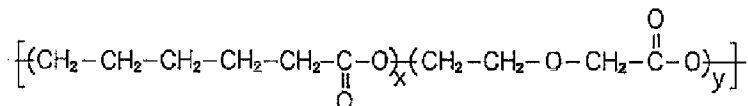
(式中x,yは、正の整数)

【化2】



(式中x,yは、正の整数)

【化3】



(式中x,yは、正の整数)

【0051】このようにグリコール酸とエチレングリコールの縮合物であるp-ジオキサノンを主たる成分とし、これにD-, L-, D, L-乳酸、又はトリメチレンカーボネート、又はε-カプロラクトンを共重合させて得られた共重合体は、分子配列が乱されており、凝集力があまり大きくない2,000~100,000程度の比較的小さな重量平均分子量を有する本質的に三元あるいはそれ以上の共重合体であるために、ヒトの皮膚の温度に近い30℃以上、体温に近い40℃以下の温度域において柔軟で自在な可塑変形性があるので、生体組織を粘着して仮止めできる程度の粘着性を有し、指圧等で容易に自在に変形して任意の形状に賦形することができる。また、これらの共重合体は40℃以上では流動性を増した粘稠なポリマーに変わるので、生体の欠損部などに注入する操作が容易にできるなど、便利である。

【0052】ここで、何故に本発明の共重合体の一成分にパラジオキサノン(p-DOX)モノマーが必須成分であり、他のモノマーとの共重合体が発明の可塑性粘着質物として必要であるかの理由についてより詳しく

から、本質的に三元共重合体である。p-ジオキサノンとD-, L-又はD, L-乳酸の共重合体の構造式は下記の【化1】に示す通りであり、p-ジオキサノンとトリメチレンカーボネートの共重合体の構造式は下記の【化2】に示す通りであり、p-ジオキサノンとε-カプロラクトンの共重合体の構造式は下記の【化3】に示す通りである。これらの共重合体はブロックあるいはランダム配列のどちらであってもよい。なお、【化1】の共重合体は、D体とL体が光学異性体のモノマーとして混在している場合は四元の共重合体とみなせる。

【化1】

記述する。

【0053】パラジオキサノン(p-DOX)は先述の如く、グリコール酸とエチレングリコールの脱水縮合物であり、これを開環重合することによってポリパラジオキサノンが合成できる。これは共重合体(交互あるいはランダム共重合体)であるが故に、周期的な分子配列が乱され、グリコール酸のみのポリグリコール酸よりも、分子内、分子間の凝集力は低くなる。というのも、ポリグリコール酸(PGA)の方がポリエチレングリコール(PEG)よりも構成分子の凝集力が大きいからである。すなわち、PGAを構成する-CH₂-, -CO-O-の各々の凝集エネルギーは、0.68kcal/mol, 2.9kcal/molであり、PEGの-CH₂-と-O-のそれは各々0.68kcal/mol, 1.0kcal/molである。再述すると、PGA単一重合体の凝集力がEGを介した共重合体となることで、配列を乱され、ポリマーの分子内の凝集力と分子間の凝集力がEGによって低下させられる。しかしながら、ポリパラジオキサノンは、それが低分子量物であっ

ても、本発明の目的とする粘着物質となるにはその凝集力が未だ高過ぎる。

【0054】モノマーであるパラジオキサノンの融点 (mp) は94~96℃であるから常温で固体である。融点以上で重合して得られるポリパラジオキサノン (単一重合体) は比較的低分子量 (数千まで) であっても固体であり、50℃程度の低温でホットメルトして粘着物となるような軟質物ではない。この事実はパラジオキサノンの凝集力が高きに過ぎて、低分子量域で粘着物を得るのに適していないことを裏付けている。一方、グリコライド (mp: 83~85℃) を重合して得られるポリグリコール酸は、ポリパラジオキサノンより凝集力が大きく、低分子量域においてさえも粘着軟質物とならない。

【0055】ポリグリコール酸と同様にポリパラジオキサノンは生体内で分解、吸収されて排出される生体適合性に優れたポリマーであることは、周知の事実である。ポリパラジオキサノンはポリグリコール酸よりも分解は遅いが、ポリ-D、L-乳酸よりも速く、L-乳酸やD-乳酸よりもかなり速いことは知られている。生体内で2、3ヶ月で殆どが分解され半年程度で完全に吸収、消失する本発明の粘着物を設計する場合、パラジオキサノンの共重合体を合成して検討することはそれ故に根拠のあることである。この場合、共重合体の他のモノマーは分子配列を単に乱すのみならず、分子内、分子間に適当な凝集力をもたらし、比較的低分子量の非晶状態において、本発明が目的とする粘着物としての物性を付与するものでなければならない。また、生体内での分解吸収速度も適当な範囲にとどめる効果をもたなければならない。

【0056】斯かる考えに基づいて、パラジオキサノンにL-乳酸、D-乳酸、D、L-乳酸 (D体とL体の混合物)、トリメチレンカーボネート (TMC)、ε-カプロラクトン (ε-CL) などの生体内埋入材料として実用経験のあるモノマーを共重合した結果、先記した分子量の範囲において本発明の目的とする生体内分解吸収性の可塑性粘着物を得るに至った。そして、それらの凝集力の大きさを裏付ける体温 (37℃) 付近の共重合体の粘着力の大きさは、略、L-乳酸、D-乳酸>D、L-乳酸>TMC>ε-CLの順であることがわかった。乳酸のセグメントは、側鎖に-CH₃があるので分子間力を低下し、より適度な粘着性を付与するのに効果的であり、エステル結合は、共重合により乱された配列の分子内、分子間の凝集力の低下を適度に保持するのに有効であるから、目的に合った可塑性粘着物を得るのに最も有効なモノマーである。

【0057】この場合、L体 (D体) は-CH₃の方向が一定であるので、D、L-のように-CH₃の方向が乱れた場合よりも高い凝集力が得られるから、一般に高い粘着力と硬度および形状保持性を示す。

【0058】トリメチレンカーボネート (TMC) は主鎖に-CH₂-を3個有し、その効果により、よりパラフィン様の性質を示すので、乳酸群より高い粘着物は得られない。また、カーボネート結合はエステル結合ほどに加水分解され難いので、これを含む共重合体の分解速度は乳酸群のそれよりも遅い。

【0059】ε-カプロラクトン (ε-CL) は低凝集エネルギーの-CH₂-を5個有するので、分子鎖の動きが容易であり、かなり柔軟 (flexible) である。従って、これを含有する共重合体は、高い分子量 (Mw: 10万) においても、共重合比率によっては可塑性粘着物である。しかし、非極性である-CH₂-の疎水効果により、-COO-とのバランスからすると親油性となるので、水分を含んでいる生体との濡れ性は良くない。但し、充填材や塞栓材など、あまり粘着力を要せず、分解の遅い可塑性粘着物が必要な用途に有効である。

【0060】因みに、本発明者等は生体内分解吸収性の合成高分子を構成するモノマーとして実績のあるパラジオキサノン (p-DOX) 以外のトリメチレンカーボネート (TMC、mp: 47~49℃)、L-乳酸 (D-乳酸) (L-Lactide、D-Lactide、mp: 95~97℃)、D、L-乳酸 (D、L-Lactide、メソ-Lactide、mp: 124~126℃)、グリコール酸 (Glycolid、mp: 83~85℃)、ε-カプロラクトン (ε-CL、mp: -6~-4℃) を各々組み合わせた共重合体を種々合成した。例えば、トリメチレンカーボネート/D、L-乳酸、トリメチレンカーボネート/L-乳酸、トリメチレンカーボネート/ε-カプロラクトン、グリコール酸/L-乳酸、グリコール酸/D、L-乳酸、グリコール酸/トリメチレンカーボネート、グリコール酸/ε-カプロラクトン、D、L-乳酸/ε-カプロラクトン、L-乳酸/ε-カプロラクトンである。また、これらのモノマーの低分子量 (数百~数千) 域のポリマーも合成した (高分子量物は可塑性粘着物とならないので、合成は無意味である)。しかし、本発明が要求するような物理的・化学的な物性を備えており、適当な速さの生体内分解吸収性を持つようなポリマーは得られなかった。この事実はp-DOXを共重合体の一成分にもつ本発明の分子設計の考え方が正当であることを裏付けるものである。

【0061】共重合体中のp-ジオキサノンの占める割合は、既述したように5~95モル%である。p-ジオキサノンの占める割合が95モル%を越えると、共重合体の粘着性やその他の物性が実質的にp-ジオキサノンのホモポリマーの物性と変わらなくなり、逆に5モル%を下回ると、共重合体の物性が実質的に他の共重合成分のホモポリマーの物性と変わらなくなるので、本発明の目的にかなう粘着物にはなり得ない。p-ジオキサノンのより好ましい割合は15~85モル%であり、最も好ましい割合は30~60モル%である。この範囲でp-

ジオキサノンを含む共重合体は、30℃～40℃の温度域において良好な粘着性と自在な可塑性を有する。そして、正常な体温である37℃においても実用的な形状保持性をもつ。

【0062】また、共重合体の重量平均分子量は、既述したように2,000～100,000の範囲内であり、100,000を越えると、30℃以上の温度域でも柔軟性を欠き、粘着性および可塑性が低下するといった不都合を生じる。そして、生体内での分解吸収に要する期間も長くなる。一方、重量平均分子量が2000を下回ると、共重合体が液体に近づき、過度のべとつきがあり、曳糸性がひどく、形状保形性がなくなり、自然に自重によって流動して元の形状を失うといった不都合を生じる。但し、上記の分子量の範囲は共重合体単体の範囲であってもよく、またこの範囲を逸脱したより大きい分子量あるいは、同時により小さい分子量を混在する共重合体の集まりであってもよいが、その平均分子量の範囲が経験的に2,000～100,000程度であればよいということである。そして、各々の共重合体の分子量の範囲は既述した通りである。

【0063】上記の共重合体よりなる本発明の可塑性粘着物には、共重合体の重量平均分子量より大きい重量平均分子量を有するポリ-p-ジオキサノンに更に混合してもよい。このようにp-ジオキサノンのホモポリマーを混合すると、粘着物の形状保持性が改良されて、体温で流動して形状を失い体内を移行（マイグレーション）するという問題を回避できる。また、全体の分解速度を少し遅らすこともできる。

【0064】混合するポリ-p-ジオキサノンは、大略10万以下の重量平均分子量を有するものが適当であり、これより高分子量のポリ-p-ジオキサノンを混合すると、分解と吸収に必要な以上の長時間を要するという不都合を生じる。

【0065】このポリ-p-ジオキサノンの混合率は、5～30重量%の範囲とするのが好ましい。30重量%より多量に混合すると、上記の分解、吸収過程の不都合と、粘着性と可塑性が悪くなり、5重量%より少なく混合すると、混合の効果が実質的に得られない。

【0066】また、本発明の可塑性粘着物は、無数の気泡を含ませて多孔質体としてもよい。このように気泡を含めると、生体内で使用したときに体液が気泡を通じて可塑性粘着物の内部まで侵入しやすくなるため、可塑性粘着物の加水分解が速くなり、しかも周囲の組織細胞が体液と共に可塑性粘着物の内部まで誘導されて成長するため、速やかに組織を再建できる利点がある。

【0067】気泡を含ませる最も簡便な方法は、可塑性粘着物を指先でよくこねて空気をかませる方法である。その他としては、例えば粘着物を溶剤に溶かして、非溶剤中で沈殿させ、次いで溶剤を揮散させることにより、気泡を介在させる方法がある。また多孔質のバイオセラ

ミックスの粉体を混合するののも一つの方法である。

【0068】上述したように、本発明の生体内分解吸収性可塑性粘着物は、30℃～40℃の温度域において、生体組織に対する適度な粘着性と、指圧で容易に且つ自在に変形し得る可塑性変形性を有するものであるから、次のような種々の用途に用いることができる。

【0069】第一に、従来のボーンワックスに代えて、この粘着物を骨髄に付着させることにより、骨髄からの出血を止める止血材として用いることができる。また、生体の軟組織の出血部位などにこの粘着物をねり込むことにより、軟組織の止血材として用いることもできる。

【0070】このように止血材として用いる場合は、適量の止血に有効に作用する血液凝固因子、薬物、酸化セルロース繊維、ゼラチンスポンジ、微繊維性コラーゲン等のいずれか一種又は二種以上を粘着物に含有させることも一つの方法である。これらは予め本粘着物に含有させておいてもよいが、使用直前に術者が指先で本粘着物をこねながら含有させることで、硬さや粘着性、形状保持性を調整する方がより簡便である。尚、これらの含有量は特に限定されないが、あまり多量に含有させると粘着物の粘着性や柔軟性が損なわれるので、含有量は50重量%以下とするのが適当である。

【0071】第二に、この生体内分解吸収性可塑性粘着物は、人工の骨接合用のプレートやスクリュー等を用いて骨を接合する場合に、骨と骨との接合面に該粘着物を挟み込むことにより、仮止め用の粘接着材として用いることができる。また、筋肉や皮膚などの軟組織の切開部位を縫合糸等で縫合する場合に、この粘着物を切開部位に挟み込んだり、軟組織の接合や重なり部分などの仮止め用の粘接着材として用いることもできる。

【0072】このように硬組織又は軟組織の粘接着材として用いる場合は、生体活性なバイオセラミックス粉体、各種のサイトカイン、キチンもしくはキトサンの誘導体、各種の薬物やホルモン、他の生体内分解吸収性ポリマーのいずれか一種又は二種以上を本粘着物に含有させることも大いに有意義である。バイオセラミックス粉体を含有させて硬組織に用いると、バイオセラミックスの骨伝導能によって、表面に沈着したリン酸カルシウムを介して粘着物と骨が強く結合する。また、粘着物の加水分解も促進されることがある。そして、骨の増殖因子であるBMPやキチンもしくはキトサンの誘導体とバイオセラミックスを含有させると、粘着物内部での骨芽細胞の増殖、骨組織の成長が促進されて、より短期間で骨の接合が達成できる利点がある。

【0073】バイオセラミックス粉体としては、例えば焼結ハイドロキシアパタイト、バイオガラス、セラバイタル、アパタイトウォラストガラスセラミックス、湿式（未焼成の）ハイドロキシアパタイト、トリカルシウムホスフェート、テトラカルシウムホスフェート、ジカルシウムホスフェート、カルサイトなどの生体活性である

ものが使用され、サイトカインとしては、例えばTGF- β （トランスフォーミング成長因子- β ）、EGF（上皮増殖因子）、FGF（繊維芽細胞増殖因子）、INF γ （各種のインターフェロン）、LAF α （各種のインターロイキン）、BHP α （各種の骨増殖因子）などが使用される。また、含有させる薬物としては、次のようなものが挙げられる。なお、これらの含有量は、周知の効果的な含有量と比率（%）を選んで用いるのがよい。

【0074】リウマチ治療薬として、抗リウマチ薬、ステロイド薬、免疫抑制薬などが用いられ、骨粗しょう症の治療薬として、カルシウム製剤、活性ビタミンD（誘導体）、ビタミンK $_2$ 、カルシトニン、イブリフラボン、エストロゲン、ジホスホン酸誘導体、副甲状腺ホルモン、新規ステロイド誘導体、骨形成タンパクなどが用いられ、抗癌剤として、アドリマイシン、シスプラチン、マイトマイシン、5-フルオロウラシルなどが用いられる。その他、抗菌薬や抗生物質なども含有される。

【0075】第三に、この可塑性粘着物は、金属、セラミックス、高分子材料などで造られたインプラント材料同士を仮固定するための粘着材として、或は、該インプラント材料と生体組織を仮固定するための粘着材として使用することもできる。すなわち、プレートとスクリューの間や、プレートと骨の間のわずかな隙間を埋めて固定をよくするために使用できる。この隙間を埋める物質がないと、プレートと骨の間の非接触部分が骨の動きを契機としてより大きな「ゆるみ」を生じ、脱離や破損の原因となるが、本粘着物の充填によりそれを免れることができる。

【0076】第四に、この粘着物はヒトの皮膚温に近い30℃から体温（40℃）以下で自在に三次元方向に可塑変形ができるため、生体組織の立体的欠損部（Defect）の形状に完全に合致した形状に本粘着物を変形して該立体的欠損部に当てはめて粘着固定することにより、組織再建用の補綴材として、或は、充填材として用いることができる。即ち、立体的欠損部にこの粘着物を当てはめて粘着固定すると、該粘着物が体液との接触によって加水分解し、成長してくる生体組織と置き代わりつつ消滅して、立体的欠損部の組織が元の形状を復元して完全に再建される。

【0077】このように組織再建用の補綴材や充填材として用いる場合は、生体活性なバイオセラミックス粉体、サイトカイン、キチンもしくはキトサンの誘導体、ある種の薬物、各種の生体増殖因子、生体骨細片、生体軟骨細片、生体の軟組織、生体内分解吸収性ポリマーのいずれか一種又は二種以上を本粘着物に含有させてもよい。バイオセラミックス粉体、キチンもしくはキトサンの誘導体、骨の増殖因子、薬物を含有させた場合の利点は前述した通りであるが、サイトカインもまた、目的と

する軟組織の増殖、復元に有効である。更に、生体骨細片や生体軟骨細片などの生体由来の細片を含有させた場合は、生体骨の欠損部や生体軟骨の欠損部、あるいは生体軟組織の欠損部をより速やかに再建できる利点がある。

【0078】第五に、この可塑性粘着物には、混合のための溶剤を使わなくても体温程度の若干の加熱を行って練込むのみで、上記の治療や再建のための物質を混合できるので、溶剤や熱により容易に変性や変質をするような生体由来の薬物（サイトカイン、ホルモンなど）や合成薬物（抗癌剤、制癌剤）を手術の現場において、要求にあった任意の割合で容易に安定な状態で混合、調製できるため、自らが分解して薬剤を徐々に放出できるような徐放性薬剤を自在に随意に調合できる薬剤徐放システム（DDS）の担体として用いることができる。

【0079】第六に、この可塑性粘着物は、生体から取り出した細胞を体外で増殖して、再び生体にもどし、失われた生体の再建を計る場合のような細胞工学的の一時的な足場（scaffold）のための材料として使用することができる。

【0080】第七に、この可塑性粘着物は、体温よりかけ離れてあまり高くない温度である40℃～50℃で流動性が良い場合は注射器などに充填してこの温度に加熱し、骨の欠損部やひび割れ部分に圧入することで徐々に生体骨に置き代わる塞栓材として用いることができる。

【0081】第八に、この可塑性粘着物は、加熱して指圧により圧延して数十 μ mのフィルム状から数百 μ m以上のシート状に変形して、患部に接置することにより、生体の癒着防止材として用いることができる。

【0082】次に、本発明の更に具体的な実施例を説明する。

【0083】[実施例1] p-DOX/TMC共重合体の合成

10.2g（0.1mol）のp-ジオキサノン（p-DOX）と10.2g（0.1mol）のトリメチレンカーボネート（TMC）をガラス容器に入れ、開始剤としてラウリルアルコール300ppm、触媒として2-エチルヘキサン錫100ppmをトルエンに分散させて添加した後、真空ポンプでトルエンを除去し、さらに20時間減圧乾燥した。そして、N $_2$ パージし、再減圧後ガラス容器を封止した。

【0084】これを140℃のオイル浴中で内部を攪拌しながら共重合を進め、2時間反応させた後、重合容器を取出して反応を停止させた。そして、この反応物をアセトンに溶解後、エタノール中に沈殿させる操作を数回繰返して精製し、p-DOX/TMC共重合体（No. 1）を得た。

【0085】更に、反応時間をそれぞれ8時間、12時間、16時間に変更した以外は上記と同様にして、p-DOX/TMC共重合体（No. 2～No. 4）を得

た。

【0086】これらNo. 1～No. 4のp-DOX/
TMC共重合体についての反応時間、重量平均分子量、

性状、37℃でのショアー硬度を下記の〔表1〕に示す。

【表1】

No.	反応時間 (hr)	重量平均 分子量 (\overline{M}_w)	性 状	硬度 (37℃)
1	2	7,500	白色ワックス状。粘着性あり。 加熱時(55℃)無色透明液状。	0
2	8	15,000	無色透明水飴状。タック(べと付き)大きい。 流動性あり。加熱時(55℃)流動性増す。	0
3	12	29,000	無色透明軟質粘土状。粘着性はとどなし。 加熱時(55℃)水飴状となり、粘着性発現。	5.9
4	16	42,500	同 上	6.2

【0087】〔実施例2〕 p-DOX/D, L-乳酸
共重合体の合成

10.2g(0.1mol)のp-ジオキサノン(p-DOX)と14.4g(0.1mol)のD, L-乳酸をガラス容器に入れ、開始剤としてラウリルアルコール300ppm、触媒として2-エチルヘキサン錫100ppmをトルエンに分散させて添加した後、真空ポンプでトルエンを除去し、さらに20時間減圧乾燥した。そして、N₂ パージし、再減圧後ガラス容器を封止した。

【0088】これを150℃のオイル浴中で内部を攪拌しながら共重合を進め、2時間反応させた後、重合容器を取出して反応を停止させた。そして、この反応物をアセトンに溶解後、エタノール中に沈殿させる操作を数回繰返して精製し、p-DOX/D, L-乳酸共重合体

(No. 5)を得た。

【0089】さらに、反応時間をそれぞれ3時間、7時間に変更した以外は上記と同様にして、p-DOX/D, L-乳酸共重合体(No. 6、No. 7)を得た。また、反応時間を7時間に変更し、p-DOXとD, L-乳酸の配合モル比をそれぞれ2:1、3:1に変更した以外は上記と同様にして、p-DOX/D, L-乳酸共重合体(No. 8、No. 9)を得た。

【0090】これらNo. 5～No. 9のp-DOX/D, L-乳酸共重合体についての反応時間、p-DOXとD, L-乳酸の配合モル比、重量平均分子量、性状、37℃でのショアー硬度を下記の〔表2〕に示す。

【表2】

No.	p-DOX : D,L-LA	反応 時間 (hr)	重量平均 分子量 (Mw)	性 状	硬度 (37℃)
5	1 : 1	2	9,600	軟らかい粘土のような物質。粘着性強い。加熱時(55℃)液状。	0
6	1 : 1	3	12,000	粘土のような物質で指圧により容易に変形。加熱時(55℃)軟化して水飴状となりより強い粘着性を発現。	20
7	1 : 1	7	21,200	硬いプラスチックのような物質で指圧により僅かに変形。加熱時(55℃)に軟化して粘着性を発現。	70
8	2 : 1	7	24,100	No. 6とよく似ているが、加熱すると更に粘着性を増す。	8.1
9	3 : 1	7	28,100	No. 5とNo. 6の両方の性質があり、軟らかい。	0

【0091】[実施例3] p-DOX/ ϵ -CL共重合体の合成

10.2g(0.1mol)のp-ジオキサノン(p-DOX)と11.4g(0.1mol)の ϵ -カプロラクトン(ϵ -CL)をガラス容器に入れ、開始剤としてラウリルアルコール300ppm、触媒として2-エチルヘキサン錫100ppmをトルエンに分散させて添加した後、真空ポンプでトルエンを除去し、さらに20時間減圧乾燥した。そして、N₂ パージし、再減圧後ガラス容器を封止した。

【0092】これを150℃のオイル浴中で内部を攪拌しながら共重合を進め、2時間反応させた後、重合容器

を取出して反応を停止させた。そして、この反応物をアセトンに溶解後、エタノール中に沈殿させる操作を数回繰返して精製し、p-DOX/ ϵ -CL共重合体(N o. 10)を得た。

【0093】さらに、反応時間をそれぞれ3時間、7時間に変更した以外は上記と同様にして、p-DOX/ ϵ -CL共重合体(N o. 11、N o. 12)を得た。

【0094】これらN o. 10～N o. 12のp-DOX/ ϵ -CL共重合体についての反応時間、重量平均分子量、性状、37℃でのショアー硬度を下記の[表3]に示す。

【表3】

No.	反応 時間 (hr)	重量平均 分子量 (\overline{M}_w)	性 状	硬度 (37℃)
10	2	15,600	液状。べとつきが強い。加熱時(55℃)に粘度が著しく低下する。	0
11	3	32,000	水飴状。べとつきが強い。加熱時(55℃)に液状となり流動する。	0
12	7	55,300	軟らかい粘土状。粘着性あり。加熱時(55℃)に液状となり流動する。	0

【0095】[実施例4] p-DOX/L-乳酸共重合体の合成

p-ジオキサノン(p-DOX)とL-乳酸を、1:1の配合モル比でガラス容器に入れ、開始剤としてラウリルアルコール300ppm、触媒として2-エチルヘキサン錫100ppmをトルエンに分散させて添加した後、真空ポンプでトルエンを除去し、さらに20時間減圧乾燥した。そして、N₂ パージし、再減圧後ガラス容器を封止した。

【0096】これを150℃のオイル浴中で内部を撈拌しながら共重合を進め、7時間反応させた後、重合容器を取出して反応を停止させた。そして、この反応物をア

セトンに溶解後、エタノール中に沈殿させる操作を数回繰返して精製し、p-DOX/L-乳酸共重合体(N_o. 13)を得た。

【0097】さらに、p-DOXとL-乳酸の配合モル比をそれぞれ2:1、3:1に変更した以外は上記と同様にして、p-DOX/L-乳酸共重合体(N_o. 14、N_o. 15)を得た。

【0098】これらN_o. 13～N_o. 15のp-DOX/L-乳酸共重合体についての反応時間、p-DOXとL-乳酸の配合モル比、重量平均分子量、性状、37℃でのショアー硬度を下記の[表4]に示す。

【表4】

No.	p-DOX : L-LA	反応 時間 (hr)	重量平均 分子量 (\overline{M}_w)	性 状	硬度 (37℃)
13	1:1	7	24,000	硬いプラスチックのような物質で指圧により僅かに変形する。加熱時(55℃)軟化してタックを発現。	22.5
14	2:1	7	25,100	軟らかい粘上のような物質で指圧で容易に変形する。タックは僅かにある。加熱時(55℃)軟化して水飴状となりタックが増す。	1.0
15	3:1	7	25,100	No.14よりも軟らかい粘土のような物質で指圧で容易に変形する。タックあり、加熱時(55℃)軟化流動してタックを増す。	0

【0099】[実施例5] 星形共重合体の合成

p-ジオキサノン (p-DOX) とトリメチレンカーボネート (TMC) を、1:1の配合モル比でガラス容器に入れ、ペンタエリスリトールを0.001mol%加えると共に、開始剤としてラウリルアルコール300ppm、触媒として2-エチルヘキサン錫100ppmをトルエンに分散させて添加した後、真空ポンプでトルエンを除去し、さらに20時間減圧乾燥した。そして、N₂ パージし、再減圧後ガラス容器を封止した。

【0100】これを140℃のオイル浴中で内部を撹拌しながら共重合を進め、7時間反応させた後、重合容器を取出して反応を停止させた。そして、この反応物をアセトンに溶解後、エタノール中に沈殿させる操作を数回繰返して精製し、星形のp-DOX/TMC共重合体 (No. 16) を得た。

【0101】また、p-DOXとTMCの配合モル比を2:1に変更した以外は上記と同様にして、星形のp-

DOX/TMC共重合体 (No. 17) を得た。

【0102】次に、p-ジオキサノン (p-DOX) とD, L-乳酸を1:1の配合モル比でガラス容器に入れ、オイル浴の温度を150℃に変更した以外は上記と同様にして、星形のp-DOX/D, L-乳酸共重合体 (No. 18) を得た。そして更に、p-ジオキサノン (p-DOX) とD, L-乳酸の配合モル比を2:1に変更して、星形のp-DOX/D, L-乳酸共重合体 (No. 19) を得た。

【0103】これらNo. 16~No. 19の星形共重合体についての反応時間、配合モル比、重量平均分子量、性状、37℃でのショアー硬度、粘着力を下記の[表5]に示す。なお、粘着力は、JIS Z 0237-1991の90°引剥がし法の試験方法によって37℃の雰囲気下で測定した値(但し、試料の幅は1/2インチ、引張り速度は300mm/min)である。

【表5】

No.	p-DOX : TMC	反応 時間 (hr)	重量平均 分子量 (\bar{M}_w)	性 状	硬度 (37℃)	粘着力 (37℃) (g)
16	1:1	7	16,000	流動性のあるポリマー。タックあり。加熱時(55℃)に液状となる。	0	100
17	2:1	7	7,000	流れ易い白色軟ワックス状ポリマー。タックあり。加熱時(55℃)に液状となる。	0	40
No.	p-DOX : D, L-LA	反応 時間 (hr)	重量平均 分子量 (\bar{M}_w)	性 状	硬度 (37℃)	粘着力 (37℃) (g)
18	1:1	7	18,000	硬い粘土質のポリマー。指圧で容易に変形。加熱時(55℃)に軟化してタック発現。	9.5	500
19	2:1	7	9,800	粘土質で指圧で容易に変形。タックあり。加熱時(55℃)に軟化して氷飴状となりタックを増す。	0	160

【0104】[実施例6] 実施例2と同様にしてp-ジオキサノン (p-DOX) とD, L-乳酸を3:1の配合モル比で7時間反応させ、重量平均分子量が28100であるp-DOX/D, L-乳酸共重合体を得た。

【0105】この共重合体に、平均粒径が5 μ mのハイドロキシアパタイト (HA) をそれぞれ25重量%、50重量%となるように練り合わせて混合物a, bを得た。

【0106】上記の共重合体および混合物a, bについての性状、37℃でのショアー硬度等を下記の【表6】に示す。

混合物	HAの 混合比率 (wt%)	性 状	硬度 (37℃)
共重合 体のみ	0	軟らかい粘土質である。指圧により容易に変形する。タックあり。加熱時(55℃)に軟化して水飴様となりタックを増す。	0
a	25	粘土質。HAの混合で硬くなり、タックが減少し自重により経時的に変形する。加熱時(55℃)に軟化しタックを増す。	10
b	50	粘土質。HAを多量に混合することにより硬くなり、タックは殆どない。自重で変形しない。加熱時(55℃)に軟化し、タックを発現する。	33

【0107】【実施例7】実施例6で得た重量平均分子量が28100のp-DOX/D, L-乳酸共重合体に、カルボキシメチルキチン(CMキチン)の粉体をそれぞれ25重量%、50重量%となるように練り合わせて混合物c, dを得た。

【0108】上記共重合体および混合物c, dについての性状、37℃でのショアー硬度、膨潤率等を下記の【表7】に示す。

混合物	CMキチン の混合比率 (wt%)	性 状	硬度 (37℃)	膨潤率 (倍)
共重合 体のみ	0	軟らかい粘土質である。指圧により容易に変形する。タックあり。加熱時(55℃)に軟化して水飴様となりタックを増す。	0	1.0
c	25	紙粘上のような物質で、CMキチンの混合で硬くなる。タックは変化なし。加熱時(55℃)に軟化してタックを増す。	24	2.1
d	50	紙粘上のような物質で、CMキチンの多量の混合でより硬くなりタックはなくなる。加熱時(55℃)に軟化しタックを増す。	69	3.0

【0109】表7から判るように、CMキチンを混合することで、本粘着物質に水による膨潤性を付与することができる。そのため、例えば骨欠損部に充填する際にBMP (Bone Morphogenic Protein) などの増殖因子を添加すると、骨孔内で膨潤して骨壁と接触するように充填

されるので、効率よく骨の形成置換が行われる。

【0110】【実施例8】実施例6で得た重量平均分子量が28100のp-DOX/D, L-乳酸共重合体に、ポリ-p-ジオキサノン(重量平均分子量18600、融点110.7℃)をそれぞれ25重量%、50重

量%となるように混合し、115℃に加熱して混合物e、fを得た。

【0111】上記共重合体および混合物e、fについて

の性状、37℃でのショア硬度等を下記の〔表8〕に示す。

【表8】

混合物	P-DOX の 混合比率 (wt%)	性 状	硬 度 (37℃)
共重合 体のみ	0	軟らかい粘土質である。指圧により容易に変形する。タックあり。加熱時(55℃)に軟化して水飴様となりタックを増す。	0
e	25	ロウ状。P-DOXの混合で硬くなりタックはほとんどなし。加熱時(55℃)に軟化してタックを増す。	40
f	50	ロウ状。P-DOXの多量の混合で更に硬くなりタックを失う。加熱時(55℃)に軟化してタックを発現する。	58

【0112】〔実施例9〕実施例2で得た重量平均分子量が21200のp-DOX/D、L-乳酸共重合体（No. 7）を選択し、これを約50℃に加熱した。すると自在可塑変形性を発現し、任意の複雑な三次元の形状に賦形することができた。

【0113】〔実施例10〕p-DOXとD、L-乳酸を、それぞれ1：1、2：1、3：1の配合モル比で反応させて、重量平均分子量がそれぞれ3.1万、2.4万、2.0万であるp-DOX/D、L-乳酸共重合体を得た。

【0114】これらの共重合体を、37℃、pH7.4、0.2Mリン酸緩衝液中に浸し、所定の時間経過後に取り出して乾燥させた。その後、GPCにより重量平均分子量を測定した。いずれの共重合体も、加水分解によって4週後には重量平均分子量が約5000に減少し、10～12週後には約1000以下となった。

【0115】配合モル比が1：1の共重合体の分解に伴う分子量の低下の様子を図1に示す。この共重合体は、埋入量や部位により異なるが、約3～4ヶ月で完全に吸収されると考えられる。

【0116】〔実施例11〕p-DOXとD、L-乳酸のモル比が1：1、重量平均分子量が2.1万であるp-DOX/D、L-乳酸共重合体を加温して柔らかくしておき、抗癌剤のアドレマイシン（ADR）を10重量%練り込んで共重合体と混合した。これを37℃に調整したpH7.4、0.2Mリン酸緩衝液中に浸し、所定の時間が経過した時点で、共重合体の分解に伴う薬剤の放出量を定量した。

【0117】その結果、図2に示すように一定速度で薬剤の放出が見られ、4週後には最初に混合したADRの80%が放出されることが確認できた。このことから、この共重合体はDDSの担体として優れていることが判った。

【0118】

【発明の効果】以上の説明から明かなように、本発明の生体内分解吸収性可塑性粘着物は、皮膚温から体温（約30℃～40℃）においてパテ状、ペースト状あるいはガム状の物質であり、適度の粘着性（感圧性の接着力）をもつが、固体（粉体）でなく、ワックス状でもなく、過度にべとつかず、また、変形自在な可塑性をもつが液状となって流動して自重変形することもなく、体温（37℃～40℃）以上において流動して糊状、シロップ状、ゼリー状にホットメルトして被着体を粘接着できる性質をも兼ね備えており、生体内で比較的早期に分解吸収されて排出される。

【0119】そして、薬物、バイオセラミックス粉体その他の添加物の混合も、製造時に行う必要は必ずしもなく、手術の場で患者の病状や患部の大きさ、状況を見計らって自在に適宜その量や形状を調整して行えるものであるから、極めて便利で生体適合性に優れた実用的な材料である。

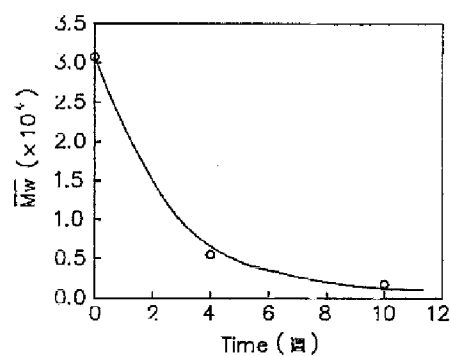
【0120】従って、上記のような多くの優れた性質を利用して、本発明の可塑性粘着物は単独であるいは薬物その他の添加材と混合して、止血材、生体組織の粘接着材、組織再建用の補綴材や足場、薬剤徐放システムの担体、塞栓材、充填材、癒着防止材などとして好適に使用

できるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例に係るp-DOX/D,L乳酸共重合体を37℃のリン酸緩衝溶液に浸漬したときの、加水分解による重量平均分子量の経時変化を示すグラフ

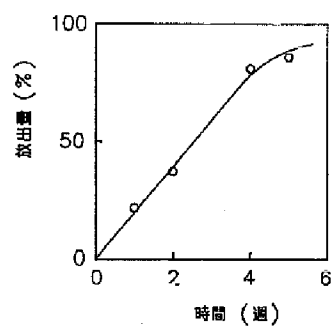
【図1】



である。

【図2】本発明の実施例に係るp-DOX/D,L乳酸共重合体に薬物(ADR)を混練したものを37℃のリン酸緩衝溶液に浸漬したときの、加水分解による薬物放出量の経時変化を示すグラフである。

【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

// C 1 2 M 1/00

A 6 1 L 15/04